

## 第12回 再生医療における制度的枠組みに関する検討会

### 議事次第

日時：平成23年2月18日（金） 15:00～17:00

場所：九段会館「鳳凰」

1. 開会
2. 第11回主な議論のまとめ
3. 薬事戦略相談について
4. 確認申請の方向性について
5. 報告書原案について
6. 閉会

#### (配布資料)

- 議事次第、座席表、委員名簿、開催要項
- |     |                  |
|-----|------------------|
| 資料1 | 第11回主な議論のまとめ     |
| 資料2 | 薬事戦略相談について       |
| 資料3 | 報告書原案            |
| 資料4 | 骨子案に対する委員コメント    |
| 資料5 | 検討会の議論の範囲ほか      |
| 資料6 | これまでの開催経過及び今後の予定 |

#### (参考資料)

- 参考資料 1-1 薬事法、薬事法施行規則抜粋
- 参考資料 1-2 薬事法抜粋（承認部分）
- 参考資料 2 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP 省令）
- 参考資料 3 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（GMP 省令）
- 参考資料 4 治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬 GMP）について
- 参考資料 5 ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について
- 参考資料 6 ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について
- 参考資料 7 細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について
- 参考資料 8 角膜内皮細胞シートに関する評価指標
- 参考資料 9 確認申請と治験届について（第8回資料）
- 参考資料 10 第8回検討会確認事項（第9回資料）
- 参考資料 11 論点のたたき台（第7回資料）
- 参考資料 12 確認申請の方向性について（第11回資料）

# 「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」開催要項

## 1 開催の趣旨等

ライフサイエンスは、我が国のものづくりと科学技術の先進性を兼ね備えた分野であり、世界をリードできる先端科学技術の進歩の恩恵を国民が受けることができるよう、また我が国の優れた技術を国際的な舞台で活かしていけるよう、その発展に寄与する施策を講じていく必要がある。

この中で、再生医療といった新たな分野について、再生医療における共同での診療を行うためには、医療機関の間でどのような条件の下に行うことが望ましいか検討していくこととする。

また、再生医療製品を広く患者に提供するためには、どのような制度的枠組みがふさわしいか、その特性を踏まえつつ、検討していくこととする。

## 2 検討事項

- ① 医療機関が患者から採取した細胞について、別の医療機関において培養・加工を行った上で患者の診療に用いることが現行の医療法の下で可能であること及びその条件を明示し、周知徹底すること。 (21年度中)
  
- ② 再生医療にふさわしい制度を実現するため、自家細胞と他家細胞の違いや、皮膚・角膜・軟骨・免疫細胞など用途の違いを踏まえながら、現行の法制度にとらわれることなく、臨床研究から実用化への切れ目ない移行を可能とする最適な制度的枠組みについて、産学官の緊密な連携のもとに検討する場を設け、結論を得ること。 (22年度中)

## 3 構成員 (別紙)

## 4 運営

本会議の庶務は、厚生労働省医政局及び医薬食品局で行う。

議事は公開とする。

## 第 11 回検討会主な議論のまとめ

## 1. 確認申請について

- 確認申請制度が創設された平成 11 年と比較して経験が蓄積し、明確なリスクについては対応可能となっている。また、ガイドラインも整備されてきており、薬事戦略相談に代替することでいいのではないか。またその際は、初期の段階から専門家を交えて相談を行うべき。
- 薬事戦略相談に代替し、早い段階から具体的に協議することで、効率的な開発が可能となり、安全性も含めて十分検討できるのではないか。
- 薬事戦略相談に代替とする結論は、予算措置を踏まえ判断する。
- 薬事戦略相談を必ず活用するよう、周知徹底を図るべき。

## 2. 報告書骨子たたき台（案）について

## (1) 全体について

- 「制度的枠組み」の議論について、この検討会の検討のプロセスもしくは考え方を始めに記載すべき。
- いかに切れ目無く臨床研究から実用化へつなげるかという論点が重要。
- 報告書に記載されたことの実効性をどう示すかが重要。制度についての広報・周知や、annual report に関する記載をどこかに入れるべき。

## (2) 有効性・安全性の評価、管理のあり方について

- どのような議論で「品目毎に行政による承認及び安全対策が必要」との結論にいたったのか、「自家細胞の加工について、安全性・有効性を十分に担保するために、医療法の枠内で施設認定する、又は、薬事法の枠内で新たなカテゴリーを創設して加工プロセスを認可する制度とし、事後チェックを十分に行う体制とすべき。」という意見もあった等の経緯を記載すべき。

## (3) 臨床研究・治験促進策について

- 「治験外の臨床研究は速やかに治験または高度医療に移行し、高度医療は速やかに治験に移行することが望まれる」について、どのようにシームレスに行っていくのか、薬事戦略相談の取り組みなど、もう少し具体的に記載した方がよいのではないか。
- 医師主導治験の推進は重要。現状の課題や今後について具体的に記載して欲しい。

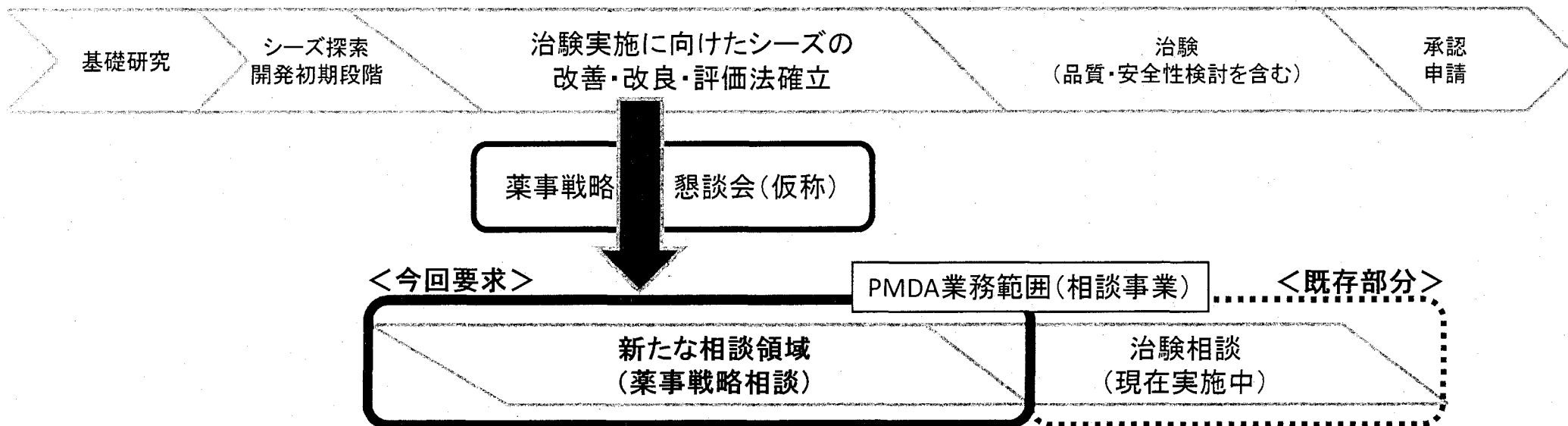
## (4) 審査の迅速化・質の向上、評価の指針の明確化等について

- PMDA の審査官が企業の開発現場を見学する等、企業・医療機関・PMDA がともに育っていけるような環境が重要。

## (5) ベンチャー企業支援について

- ベンチャー企業の支援について、具体的に記載して欲しい。

## 薬事戦略相談について



- 事業の開始にあたり、薬事戦略懇談会(仮称)\*を設置し、優先的な対象分野、対象範囲の選定等を行う。(※個別の案件の度に設置するものではない。)
- 想定される分野:再生・細胞医療製品 等
- 優れたシーズ等について、データの評価等を行い、実用化に結びつけるための相談を行う。

○ 予算  
【特別枠】  
日本発シーズの実用化に向けた医薬品・  
医療機器薬事戦略相談推進事業  
9,900万円

○ 体制  
・嘱託職員10名程度採用  
・専門委員  
・PMDA審査員

再生・細胞医療に関する臨床研究から実用化への切れ目ない移行を可能とする制度的枠組みについて

再生医療における制度的枠組みに関する検討会

はじめに

「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」においては、平成 21 年度「医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について」その要件等を取りまとめ、平成 22 年度は、

「再生医療にふさわしい制度を実現するため、自家細胞と他家細胞の違いや、皮膚・角膜・軟骨・免疫細胞など用途の違いを踏まえながら、現行の法制度にとらわれることなく、臨床研究から実用化への切れ目ない移行を可能とする最適な制度的枠組み」を検討事項として●回にわたり議論を行ってきた。

検討範囲としては、現行の薬事法の規制の対象である、「共同での診療」の範囲を超えた、医療機関外の第三者が製品化する場合で、かつ、自己・同種細胞由来製品とも、一定以上の細胞・組織の加工<sup>註</sup>を行うものとした。

また、現行の薬事法、医療法といった現行の法制度にとらわれずに制度的枠組みについて検討するため、検討会での具体的な議論に先立ち、

- 有効性・安全性の評価、管理のあり方について
  - － 個別品目の承認審査・市販後安全対策が必要か
  - － 行政が承認審査を行うべきか
- 質の高い製品を迅速に開発する方策について
  - － 開発初期からの助言・相談について
  - － 確認申請のあり方
  - － 臨床研究・治験促進策
  - － 審査の迅速化・質の向上、評価の指針の明確化等
  - － その他必要な事項

を中心に議論していくこととした。

検討会では、21 年度中に行われた海外調査結果の報告、検討会委員、検討会オブザーバー、海外規制当局等から、上記検討事項を中心にヒアリングを行い、議論を行ってきた。

今般、検討会での議論を踏まえ、有効性・安全性の評価、管理のあり方、質の高い製品を迅速に開発する方策について提言として取りまとめたので報告する。

なお、再生・細胞医療に関する知見・技術は日進月歩で進んでおり、本検討会での様々な意見も踏まえ、引き続き国内外の情報を収集、評価すると共に、本検討会の提言の見直しも含めフォローアップを行うことが必要である。

また 21 年度の「医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について」の中で、再生医療・細胞医療技術の共通的な事項として、医療機関が確保すべき要件を取りまとめており、これについても引き続き周知していくことが必要である。

注) 疾患の治療や組織の修復又は再建を目的として、細胞・組織の人為的な増殖、細胞・組織の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、非細胞・組織成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改変等を施すこと。

## 目次

1. 有効性・安全性の評価、管理のあり方について	P4
2. 質の高い製品を迅速に開発する方策について	P5
(1) 開発初期からの PMDA による助言・相談制度の創設	P5
(2) 確認申請のあり方	P6
(3) 臨床研究・治験促進策	P7
(4) 審査の迅速化・質の向上、評価の指針の明確化等	P9
1) 相談・審査の迅速化・質の向上	P9
2) 評価指針・基準等の作成・明確化	P10
3) 患者数が極めて少ない医薬品・医療機器の審査 についての考え方	P10
(5) 開発支援について	P11
1) 希少疾病用医薬品・医療機器（オーファンドラッグ・ デバイス）の指定要件の柔軟な運用等	P11
2) ベンチャー企業支援	P12
(6) その他必要な事項	P12
1) 海外規制当局との連携	P12
2) 関係学会との連携	P12
3) その他	P13

## 1. 有効性・安全性の評価、管理のあり方について

- 欧米では、再生・細胞医療製品について、医療機関外の第三者が製品化する場合は、自己・同種細胞由来製品とも、薬事関連法に基づき、規制当局による個別承認が行われており、米国では生物製剤（biologics）又は医療機器として、EUでは医薬品の一つのカテゴリーとして規制されている。
- 本検討会では、再生・細胞医療製品について、個別品目の承認審査や安全対策が必要かどうか、必要な場合は行政がこれらの承認審査等を行うべきかについて議論を行った。
- 細胞の加工により、元となる細胞とは異なる性質を有し、自己細胞由来製品であっても処理工程に付随するリスク、品質の一定性のリスク等が存在することから、品目毎に承認審査や安全対策を行政が行うべきという意見が大勢であった。
- 一方で、再生・細胞医療製品のうち自己細胞由来製品の加工について、同種由来製品に比べ安全性が高いと考えられること、医師が患者の状態を見ながら医師主導で行われる医療であることから、医療法の政令 8 業務へ細胞加工業を追加し、医療法の枠内で施設認定する、又は、薬事法の枠内で医薬品・医療機器とは独立した新たなカテゴリーを創設し、第 I 相臨床試験において数例で安全性確認ができれば速やかに製造販売承認を行い、加工プロセスを認可する制度とし、その後に事後チェックを十分に行う体制とすべきではないかとの意見も出された。
- これに対し、自己細胞由来製品は安全で同種細胞由来製品は問題という理由はウイルス感染等の点を除けばなく、自己細胞由来製品であっても同種細胞由来製品と同様に、品目毎に安全性、有効性等をエビデンスに基づき議論することが必要である、問題が起こってからでは遅いので、事前に確認すべきことは確認する必要がある、医療行為と製品化は区別すべきで、品目の有効性・安全性等をいかに確保すべきかを考えた場合、品目毎に行政が承認等を行うことが必要、との意見が出された。
- これらの議論を踏まえ、本検討会では、我が国における再生・細胞医療製品の有効性・安全性の評価、管理については、自己細胞由来製品、同種細胞由来製品とも、品目毎に行政による承認審査、安全対策等が必要であることを確認した。
- 個別品目毎に品質、安全性、有効性を確認し、市販後の安全対策及び製造管理・品質管理を行政が行う点に関し、新しい法体系の下で行うか、薬事法の下で行うかについて、品目毎に行政による承認及び安全対策を行う点は現行の薬事法による規制体系と同じであることから、薬事法の下で行うことが現実的と判断した。

なお、現行の薬事法は再生・細胞医療を想定しておらず、自己細胞由来の再生・細胞医療製品の規制を行うことはできないとの意見も出された。

- また、評価を行う機関について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以



下「PMDA」という。)以外の機関をつくるべきとの意見も出されたが、新たな機関を指定/設立することは体制整備、質の確保などを考えると現実的ではなく、PMDAの審査・相談等の質の向上を進めていくべきとした。

- なお、自己由来細胞、同種由来細胞製品は、元となる細胞由来のウイルス等の感染性因子の評価、管理の点等で異なることから、これまでも、「ヒト(自己)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」、「ヒト(同種)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」等の指針をその由来により分けるなどの取扱いを行ってきた。また、対象となる疾患、その重篤性などにより、個別製品の評価なども異なることから、これまでも、次世代医療機器評価指標(重症心不全細胞治療用細胞シート、角膜上皮細胞シート、角膜内皮細胞シート、関節軟骨再生)などを作成してきたところである。

その評価、管理手法等については、自己由来細胞、同種由来細胞など細胞の違い、対象・目的等の違いにより個別に判断することが必要である(2.(4)2)参照)。

## 2. 質の高い製品を迅速に開発する方策について

- 再生医療のいち早い実現化のため、文部科学省、厚生労働省、経済産業省は、文部科学省が新たな再生医療技術に関する基礎研究を推進する、経済産業省が再生医療の実現化を支える産業基盤を構築する、厚生労働省が再生医療の臨床研究の推進を行うといった、各省が協働で実施する「再生医療の実現化ハイウェイ」を平成23年度に予算案に盛り込んだところである。これにより、3省が連続的に支援を実施することが可能な仕組みを構築し、基礎研究から臨床研究へのシームレスかつ迅速な移行を可能とすることで、再生医療をいち早く実現化することを目指しており、これらの取組みを着実に進めることが重要である。
- 本検討会では、製品の品質、安全性、有効性を維持しつつ、必要な製品が迅速に開発されるための制度改正、支援策などの方策について検討を進めた。

### (1) 開発初期からのPMDAによる助言・相談制度の創設

- 再生・細胞治療製品の開発の早期段階は、我が国では研究者が主導して行われることが多く、品質、非臨床試験などを経て、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づく確認を受けて臨床研究が行われる。その後の製品開発を効率的に進めるためには、承認審査等を担う規制当局と開発早期の段階から必要なデータ等について調整していくことが有用であるが、現在のPMDAの相談ではそのような相談を対象としたものは設けられていない。
- 欧米では、日本のように臨床研究、治験の区別が無く、開発初期の段階から行政による相談事業が実施されており、また相談料・アクセス面等から、

開発者にとって相談が受けやすい取組みがなされている。

- ・ FDA (Food and Drug Administration) : pre-IND (Investigational New Drug) 相談、pre-IDE (Investigational Device Exemption) 相談 (無料)
  - ・ EMA (European Medicines Agency) : 中小企業、先端医療製品は相談料の割引 (仏、独、英国でも相談事業を実施)
  - ・ PEI (Paul Ehrlich Institute) : イノベーションオフィスでの相談
- 我が国においても、再生・細胞医療製品の開発を促進するためには、PMDAが製品の開発初期の段階から開発者に対し、薬事法での承認に必要なデータの範囲を含めた相談事業を行うこと、また、特に再生・細胞医療製品の分野では、開発初期段階は研究者やベンチャー企業が関わる人が多いことから、研究者やベンチャー企業が利用しやすいように相談料を安く設定すること等が必要であることを確認した。
- 本確認事項も踏まえ、厚生労働省は平成 23 年度予算案にもり込まれた薬事戦略相談事業を事業化し、その活用を図ることが重要である。
- 薬事戦略相談では、現在の確認申請で行われている品質・安全性に関する事項だけでなく、治験のプロトコールの議論も合わせて行うこと、また、PMDA は相談を受付けた後の早い段階から、関係する専門家に意見を求め、対面で相談する場合は、相談者、PMDA、関係する複数の専門家が同席して議論し、相談の議事録は仮に意見が一致しない点はその旨を記載するなどして、関係者の合意の上で作成する。

再生・細胞医療製品に関しては専門家が限られる場合が想定される。相談にあたって適切な専門家が PMDA の既存の専門委員に含まれていない場合は、新たな専門委員を追加するなどの対応も必要である (2. (6) 2) 参照)。なお、専門家が適切に選出されるよう、必要とされる専門性を考慮し、利益相反について透明性を確保することが重要である。

また、下記のように確認申請が薬事戦略相談により代替されることとなるが、スムーズな代替が行われるよう、厚生労働省は薬事戦略相談についての周知期間、確認申請廃止と薬事戦略相談事業の実施の間に空白期間が生じないように十分に留意すべきである。

## (2) 確認申請のあり方

- 再生・細胞医療製品に係る確認申請は、平成 11 年より導入された制度であり、人又は動物由来の細胞・組織を利用した組織工学・細胞治療技術の急速な発展に対応し、このような治療技術に利用される人又は動物由来の細胞・組織を加工した医薬品・医療機器の品質及び安全性を確保することを目的としている。現在までに、13 件が申請され、このうち 8 件が確認されている。
- 確認では、治験開始にあたっての必要データについて規制側と協議することができる等のメリットがある一方で、治験開始に近い確認申請時点でデータの不足が指摘された場合、新たなデータ取得に時間がかかり、開発が遅延

する等の問題が指摘されている。

- また、確認申請は欧米にはない日本独自の制度であり、欧米では主に治験に先立つ事前相談で問題点を整理している。
- 確認申請については、
  - ・ 制度導入時と比較して経験が蓄積し、明確なリスクについては対応可能となっていること
  - ・ 「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」、「ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」等の指針が整備されてきていること
  - ・ 薬事戦略相談の中で開発初期から相談を行うことで、確認申請で行われている品質、安全性の確認について、開発の早い段階から問題点を整理した上で得られたデータの確認を行うなど、前倒しして実施することが可能となること

等を踏まえて、確認申請制度については廃止し、薬事戦略相談に代替することが適当である。

- 治験開始に向け治験届が提出された際には支障なく治験実施が認められるよう、治験開始までに必要とされるデータ等について、もれなく薬事戦略相談を活用して事前に確認しておくように周知を図るべきである。併せて、治験届の際にデータ等が不足している場合は治験実施が認められないこともあらためて周知すべきである。なお、治験届の調査は30日となっているが、仮に調査に支障が生じるような場合は、行政機関が保有する情報の公開に関する法律を参考に、調査期間延長について条文に加えるなどの検討も必要ではないかとの意見も出された。
- また、治験前の品質及び安全性の確認については、未知のリスク論にとらわれ過ぎないことが重要であり、薬事戦略相談においても、経験の蓄積や、専門家と協議しつつ適切に対応すべきである。

### (3) 臨床研究・治験促進策

- 個別品目の有効性、安全性を評価するためには、臨床試験データは必須であり、臨床研究、治験の促進が重要である。
- 我が国においては、臨床研究には、研究計画の内容に応じて「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」、「臨床研究に関する倫理指針」等の各指針が適用され、治験には医薬品・医療機器の臨床試験の実施の基準（GCP：Good Clinical Practice）が適用される。GCPでは、承認申請の資料として試験結果が利用されることから、モニタリング、監査、データの保管義務など、データの信頼性の確保に関する規定がより厳密となっている。
- 欧米では我が国のような臨床研究と治験の区別はなく、原則として臨床試験にはGCPが適用されている。また、GCP対応の臨床試験が可能なように、

医療機関側の臨床試験実施体制が整備され、また、医療機関間のネットワークなどで、臨床試験の届出など必要な手続きについての支援体制や、研究費が充実している。

- 我が国においてすべての臨床研究にも GCP を適用してはどうかという意見もあるが、現状では欧米と同様に原則すべての臨床研究に GCP を適用するのではなく、臨床研究・治験の特色を生かしつつ進めることが効率的であるとの指摘もなされた。
- 我が国においては再生・細胞医療製品の開発は研究者主導で行われる場合が多く、それらのデータを可能な限り早期に承認申請に活用していくために、開発の方向性、仕様等が固まった段階から医師主導治験で行うことが効率的である。現状では、医療機関の実施体制が不十分、費用負担が大きい等の課題があるが、実施医療機関の体制整備費、治験薬の製造、プロトコール作成、データ管理業務、治験相談等の費用を補助する等の支援、さらには研究費の拡充を行うことで、医師主導治験が更に活用されることが必要である。
- 臨床研究であっても、保険併用の対象（高度医療）とするには、高度医療評価会議の第三者によるチェックが必要となり、一定の科学性、データの信頼性が担保される。そのため臨床研究は速やかに高度医療または治験に移行し、高度医療は速やかに治験に移行することが望まれる。出口を見据えた開発を行うことが重要であり、高度医療のデータについても、薬事戦略相談等を利用して製品開発における位置づけを早期から明確にし、速やかな開発につなげるべきである。
- 文部科学省では平成 23 年度予算案において、「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」を推進することとしている。全国 7 か所の大学等の研究機関に、GCP に準拠した臨床研究を行うための体制を整備するとともに、出口を見据え、医師主導の治験又は高度医療として臨床研究を実施することにより、必要なデータをより早く効率的に収集するなど、日本発の医薬品・医療機器等の迅速な開発を目指す。
- 厚生労働省では、世界に先駆けて臨床試験を実施し、日本発の革新的な医薬品・医療機器を創出することを目指し、「早期・探索的臨床試験拠点整備事業」により、早期・探索的臨床試験段階の支援を行うため、平成 23 年度予算案に盛り込んだところであり、事業の円滑な実施が求められる。
- 我が国の GCP は国際的に調和された ICH-GCP (ICH : International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) に基づいている。しかしながらその運用面においては欧米と比べて負担が多いとの指摘もある。厚生労働省ではこれまでも「治験のあり方に関する検討会報告書」(平成 19 年)等を踏まえ、治験契約の規定の見直しなどその改善を図ってきた。今後とも治験の実施状況を見つつ、必要な改善を検討していくことが必要である。
- 我が国の臨床研究／治験に患者が参加しやすくなるよう、治験に対する患

者の理解普及、情報伝達が必要である。厚生労働省では、患者・国民に対する臨床研究・治験の普及啓発と、臨床研究・治験に関する情報伝達を改善するため、患者・国民への情報提供のためのポータルサイトとして臨床研究（試験）情報検索（Japan Primary Registries Network）を構築するなどの取り組みを行ってきた。臨床研究・治験の透明性を確保し、被験者保護とその質が担保されるよう、引き続きこれらの取り組みを進めていくことが重要である。

- また、臨床研究／治験ではインフォームドコンセントが必要である。適切なインフォームドコンセントが行われるよう、臨床研究／治験依頼者又は実施者は、必要な情報を医療関係者、被験者に届けることが必須である。

#### （４）審査の迅速化・質の向上、評価の指針の明確化等

##### １）相談・審査の迅速化・質の向上

- よりよい製品をより早く承認するためには、相談・審査体制の充実強化が必要である。PMDA は平成 19 年に再生・細胞医療製品等の審査を担当する生物系審査第二部を新設し、体制の強化を行ってきたが、引き続き薬事戦略相談を含めて、相談体制、審査体制の充実強化を行っていくことが必要である。
- 再生・細胞医療製品には新たな技術が用いられたり、新たな指標が利用されたりするなど、人員の拡充だけでなく、評価にあたる審査官の人材育成も重要である。FDA では最新技術を習得するための特別の研修はないが、審査官が研究も行い、関連学会へ積極的に参加するなどにより最新技術への対応を図っている。PMDA は、審査員の関連学会への参加等により最新の研究状況を把握したり、可能な範囲で積極的な産学官の人事交流により、ベンチャー企業を含む企業等の開発現場のノウハウを理解したりするなど、研修事業を充実していくべきである。
- 再生・細胞医療製品については、米国では生物製剤あるいは医療機器、EU では医薬品の一分類として規制されている。我が国では米国と同様の考え方により医薬品か医療機器に分類して規制している。しかしながら製品によっては医薬品、医療機器に分類することが容易でないものもある。米国ではそのため、コンビネーションプロダクト課（Office of Combination Products）を設け、開発初期の段階から開発者の求めに応じて医薬品、生物製剤、医療機器の分類、審査担当センターの指定を行い、その後の開発、相談、審査が効率的に行えるよう取組んでいる。なお、複数のセンターにまたがる場合は、担当するセンターに他の関係するセンターが協力し、相談、審査にあたっている。我が国においても、今後の開発を支援するために、開発初期の段階から分類について相談を受け付ける相談窓口の設置を検討すべきである。
- また、相談・審査の迅速化・サービス向上のために、審査機関の競争原理を導入してほしいという意見も出され、PMDA は相談・審査の迅速化・サービス向上に更なる努力をしていく必要がある。

## 2) 評価指針・基準等の作成・明確化

- 再生・細胞医療製品は化学合成の医薬品や一般的な機械器具とは異なり、品質、安全性、有効性について既存の基準や評価を当てはめることが困難な場合がある。そのため例えば、自己細胞由来製品、同種細胞由来製品といった原料となる細胞の違い、皮膚・角膜・軟骨・免疫細胞など用途の違いを踏まえながら、再生・細胞医療製品の特性も考慮した評価指標、指針・基準の明確化が必要である。
- 厚生労働省ではこれまでも、品質・安全性の関連では、「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」、「ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」、次世代医療機器評価指標（重症心不全細胞治療用細胞シート、角膜上皮細胞シート、角膜内皮細胞シート、関節軟骨再生）などを作成してきた。評価指針・基準等の作成により製品の品質・安全性等について考え方を明らかにすることが、開発計画の策定にも資することから、ES、iPS 細胞由来製品などの原料となる細胞や、歯根膜など対象分類に応じた、評価指針等の作成を迅速に進めていくことが必要である。なお、評価指針・基準等の運用にあたっては、その時点での学問の進歩を反映した合理的根拠に基づき、ケースバイケースで柔軟に対応することが必要である。

## 3) 患者数が極めて少ない医薬品・医療機器の審査についての考え方

- 米国では対象患者数が 4 千人以下の医療機器について、人道的使用医療機器免除規定（HDE : Humanitarian use Device Exemption）がある。この規定では、まず申請に基づき人道的使用医療機器（HUD : Humanitarian Use Device）として指定を受け、必要なデータ収集がなされた後、HDE 承認審査においては、他の治療法や医療機器がないこと、不合理なあるいは重大なリスクが生じず、予想される便益（Probable Benefit）がリスクを上回ると判断される場合、有効性の要件（有効性を証明する科学的に確実な臨床試験（scientifically valid clinical investigations）結果）が免除される。なお、承認後は治験審査委員会（IRB : Institutional Review Board）のある施設で IRB の承認が必要などの制限がある。
- 我が国では HDE という制度はないが、米国において HDE で承認された同一の医療機器を追加の臨床試験無く審査を行った例があるなど、日本国内での臨床試験だけでなく、海外での臨床試験成績やその他の情報、市販後の安全対策などを総合して、リスクベネフィットの判断を行い、承認の可否を決定している。
- 再生・細胞医療製品では、対象患者数が極めて少ないものが多いと考えられることから、患者数が極めて少ない医薬品・医療機器について審査の考え方を以下のように整理した。

#### 患者数が極めて少ない医薬品・医療機器の審査についての考え方

- 薬事法において医薬品や医療機器は、その使用によるベネフィットがリスクを上回ると判断される場合に承認される。その評価には、臨床試験成績は必須であるが、医薬品又は医療機器によっては対象となる患者数が少ないため、大規模な臨床試験が実施困難な場合がある。このような場合は、我が国において実施可能な臨床試験を行い、その結果や、海外臨床試験成績その他の情報、市販後の情報収集計画や安全対策、疾患の重篤性、既存療法との比較等を含めて、リスクベネフィットをケースバイケースで総合的に評価する。
- なお、臨床試験の患者数や実施方法などについては、対象疾患、対象患者など個々の製品により異なることから、個別にPMDAの治験相談などで意見交換し、確認することが必要である。
- 市販後の対策としては、例えば、製造販売後臨床試験、全症例の登録による製造販売後調査、有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等について医療関係者や患者への情報提供などが考えられる。これらを必要に応じ承認条件として付すことで、市販後の情報収集、医療関係者、患者への情報提供、必要な対策を迅速にとると共に、保健衛生上の危害防止を図ることとする。

#### (5) 開発支援について

##### 1) 希少疾病用医薬品・医療機器（オーファンドラッグ・デバイス）の指定要件の柔軟な運用等

- 希少疾病用医薬品・医療機器については、指定を受けることにより、優先的な治験相談・審査の実施、申請手数料の減額、再審査期間の延長、試験研究費への助成金の交付、税制措置上の優遇措置を受けることが可能となり、その開発を促進している。
- 希少疾病用医薬品・医療機器の指定においては、①対象患者数が本邦において5万人未満であること、②難病等、重篤な疾病を対象とするとともに、ア) 代替する適切な医薬品等又は治療方法がないこと、又は、イ) 既存の医薬品等と比較して、著しく高い有効性又は安全性が期待されるなど、特に医療上の必要性の高いものであること、③対象疾病に対して当該医薬品を使用する理論的根拠があると同時に、その開発に係る計画が妥当であるとみとめられることの3点を指定要件としている。
- このうち「開発の可能性」に関して、医薬品では海外での臨床試験成績を含めて探索的試験結果をもとに判断することが一般的である。
- 再生・細胞医療製品については、第I相から第III相といった臨床開発のステージを明確に分けることが困難となる場合が考えられるため、画一的な取扱いをせず、指定にあたっての開発の可能性の取扱いについては柔軟な運用が必要である。
- さらには再生・細胞医療製品は希少疾病等を対象としたものが多いと考えられ、その開発を促進するために、希少疾病用医薬品・医療機器を開発する

ための試験研究費の助成金の充実などを進めていくべきである。

## 2) ベンチャー企業支援

- 米国ではベンチャーキャピタルなどがベンチャー企業の活動を広く支援しているが、我が国ではこれらの活動が活発ではない。
- 我が国では、産業革新機構が投資を中心とする活動を通じて、次世代産業・新興企業の育成と蓄積、既存企業の革新を通じた次世代産業の成長をめざした事業を行っている。再生・細胞医療製品関係ベンチャーへの投資インセンティブを促すような基盤整備等が必要である。  
(参考) 多くの創薬ベンチャーは、単に資金だけの問題ではなく、事業化プロセスのグランドデザイン、治験プロトコル設計、資金調達時の事業計画、知的所有権の範囲とその帰属についての検討が十分になされていないなどの課題がみられる。
- また、将来的に事業として育ち、グローバルに展開していくようなものへの投資を行うことも求められる。
- 特に、再生・細胞医療製品の分野では開発初期段階は研究者やベンチャー企業が多いため、経済面等からベンチャー企業等が PMDA の相談を受けやすい制度を検討すべきである。(2. (1) 参照)

## (6) その他必要な事項

### 1) 海外規制当局との連携

- 本検討会では米国 FDA、独国 PEI、仏国 AFSSAPS (Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits de Sante) から専門家を招聘し、海外での取組み等を聴取した。再生・細胞医療製品については FDA、EMA など海外規制当局も必要な基準等の整備を進めているところであり、我が国を含めた関係国との情報交換等が進められている。今後、海外規制当局とも協調しつつ必要な基準等の作成を進めていくべきである。
- 我が国は FDA、EC/EMA などと医薬品等の守秘情報に関する協力を結んでおり、これまでも医薬品、医療機器の審査、安全性情報の交換を行っている。再生・細胞医療製品についてもこの協力の下で審査、安全性情報の迅速な交換を進めていくべきである。

### 2) 関係学会との連携

- 再生・細胞医療製品については開発初期の段階では主に研究者により開発が進められる。これらの製品開発を進め、また、PMDA による相談・審査が円滑に進められるためには、開発状況、懸念点の把握や共有が重要であり、そのための関係学会と規制当局との意見交換の場を設けることが有用である。  
例えば、PMDA は日本再生医療学会と関心事項について継続的に意見交換を行うことで合意し、すでに意見交換を開始しており、このような取組みを



積極的に行っていくことが重要である。

- 再生・細胞医療製品の多くは対象患者が少なく、また、治療に関わる専門家も限られる。薬事戦略相談、治験相談（申請前相談含む）、承認申請後の専門協議において、必要とされる専門家を確保していくため、専門家の把握とPMDAのプール委員の人材の育成を学会と連携して進めるべきである。

### 3) その他

- 承認取得がゴールではなく保険収載までが製品開発のパッケージであることを認識すべきである。

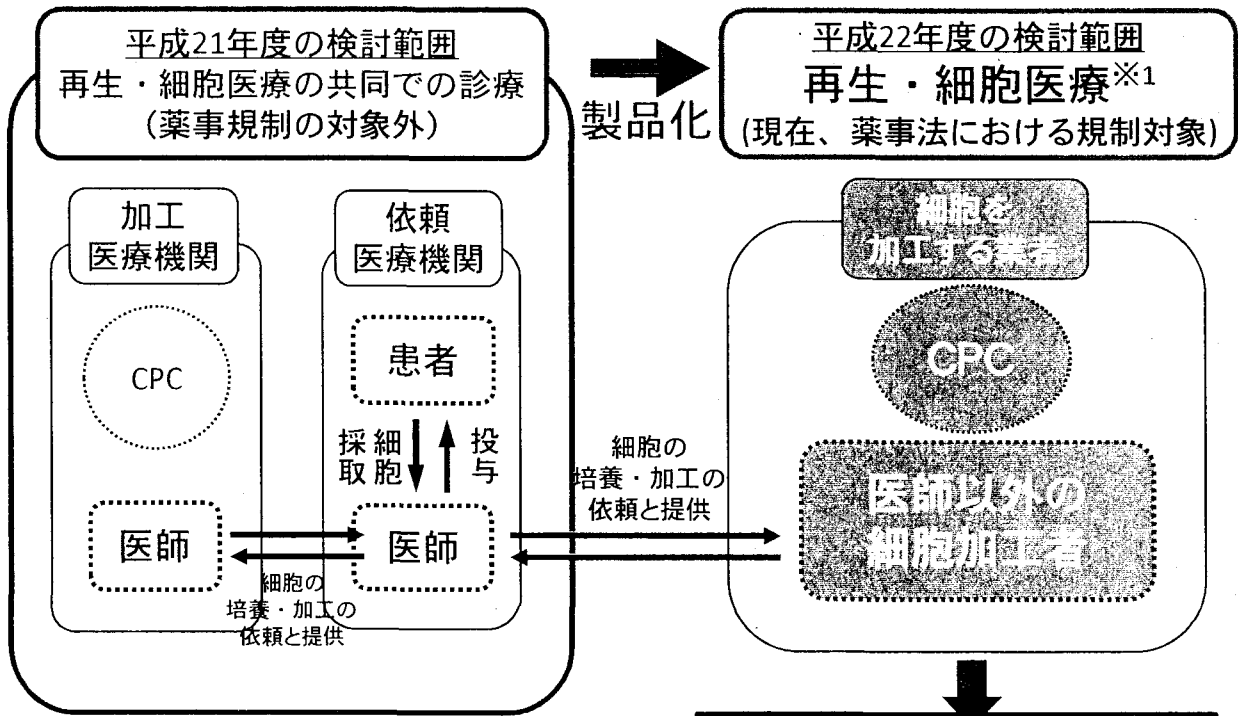
資料4 骨子案に対する委員コメント

	No.	委員	骨子案	意見	対応
検討会中	1	阿曾沼委員、永井委員	全体 1. 有効性・安全性の評価、管理のあり方について	制度的枠組みということを考え直すということに対してのこの委員会のいわゆる検討のプロセスもしくは考え方というものを始めに記載すべき	・「はじめに」を記載 ・1. に議論の経緯を記載
	2	阿曾沼委員	全体 1. 有効性・安全性の評価、管理のあり方について	医療法の中でできる範囲というものの拡大を制度的にどう考えるか。薬事法における新たな扱い、考えをどのように考えるのか。そういった議論の結論なり議論のプロセスがどこかで書かれるべき	1. に議論の経緯を記載
	3	土屋委員	全体	報告書に記載されたことの実効性をどう示すかが重要。(報告書をもとに策定された)制度の公表や、annual reportに関する記載をどこかに入れるべき。	「はじめに」に「なお、再生・細胞医療に関する知見・技術は日進月歩で進んでおり、本検討会での様々な意見も踏まえ、引き続き国内外の情報を収集、評価すると共に、本検討会の提言の見直しも含めフォローアップを行うことが必要である。」と記載
	4	花井委員	2. ①開発初期からのPMDAによる助言・相談制度の創設	相談初期から関与が求められている専門家について、専門性の領域、専門家の選出に際しての透明性が重要。	2. (1)に「なお、専門家が適切に選出されるよう、必要とされる専門性を考慮し、利益相反について透明性を確保することが重要である。」と記載
	5	前川委員	2. ③臨床研究・治験促進策	「治験外の臨床研究は速やかに治験または高度医療に移行し、高度医療は速やかに治験に移行することが望まれる」について、どのようにシームレスに行っていくのか、薬事戦略相談の取り組みなど、もう少し具体的に記載した方がよいのではないか。	2. (3)に「出口を見据えた開発を行うことが重要であり、高度医療のデータについても、薬事戦略相談等を利用して製品開発における位置づけを早期から明確にし、速やかな開発につなげるべきである。」と記載
	6	阿曾沼委員	2. ③臨床研究・治験促進策	医師主導治験の推進は重要。現状の課題や今後について具体的に記載して欲しい。	2. (3)に「医療機関の実施体制が不十分、費用負担が大きい等の課題があるが、実施医療機関の体制整備費、治験薬の製造、プロトコル作成、データ管理業務、治験相談等の費用を補助する等の支援、さらには研究費の拡充を行うことで、医師主導治験が更に活用されることが必要である。」と記載
	7	阿曾沼委員	2. ⑤(2)ベンチャー企業支援	ベンチャー企業の支援について、具体的に記載して欲しい	2. (5)2)に「特に、再生・細胞医療製品の分野では開発初期段階は研究者やベンチャー企業に関わるが多いことから、経済面等からベンチャー企業等がPMDAの相談を受けやすい制度を検討すべきである。」と記載。
	8	森尾委員	全体	医療機関で実施されている再生医療の適正化を図るため、21年度とりまとめた要件を踏まえるよう検討会としても示すことが必要ではないか。	「はじめに」に「また21年度の「医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について」の中で、再生医療・細胞医療技術の共通的な事項として、医療機関が確保すべき要件をとりまとめており、これについても引き続き周知していくことが必要である。」と記載
	9	阿曾沼委員	1. 有効性・安全性の評価、管理のあり方について 2. (4)②評価指針の明確化	自己細胞由来、同種細胞由来などの由来による違い、あるいは、用途の違いを考慮することが必要であることを記載すべき。	2. (4)2)に「自己細胞由来製品、同種細胞由来製品といった原料となる細胞の違い、皮膚・角膜・軟骨・免疫細胞など用途の違いを踏まえながら、再生・細胞医療製品の特性も考慮した評価指標、指針・基準の明確化が必要である。」と記載し、同趣旨を1. にも記載。
	10	鈴木委員	1. 有効性・安全性の評価、管理のあり方について	医師の裁量権の範囲で行われる医療行為と製品化は区別して考えるべきで、少なくとも後者は品目毎に規制すべきという点を明記すべき。	1. に「医療行為と製品化は区別すべきで、品目の有効性・安全性等をいかに確保すべきかを考えた場合、品目毎に行政が承認等を行うことが必要」と記載。
	11	森尾委員	2. 質の高い製品を迅速に開発する方策について	最初に、「再生医療の実現化ハイウェイ」など文部科学省、経済産業省、厚生労働省が再生医療実現化のために行っている体制などを示した方がよい。	2. に「再生医療の実現化ハイウェイ」について記載。
	12	小澤委員	2. (1)開発初期からのPMDAによる助言・相談制度の創設	相談では、相談者、PMDAに加えて、専門家が同席して議論するようにし、また、議事録を作成し、議事録は出席者の同意の上で作成する。	2. (1)に「対面で相談する場合は、相談者、PMDA、関係する複数の専門家が同席して議論し、相談の議事録は仮に意見が一致しない点はその旨を記載するなどして、関係者の合意の上で作成する。」と記載。

検討会後

13	小澤委員 森尾委員	2. (1)開発初期からのPMDAによる助言・相談制度の創設	①PMDAの専門委員に適切な専門家がいない場合は、専門委員の追加を行う必要がある ②薬事戦略相談の創設に伴って、確認申請が廃止されるが、薬事戦略相談について十分な周知期間を設けること、確認申請の廃止からの空白期間が出ないように留意すべき。	2. (1)に以下を記載。 ①再生・細胞医療製品に関しては専門家が限られる場合が想定される。相談にあたって適切な専門家がPMDAの既存の専門委員に含まれていない場合は、新たな専門委員を追加するなどの対応も必要である。 ②また、下記のように確認申請が薬事戦略相談により代替されることとなるが、スムーズな代替が行われるよう、厚生労働省は薬事戦略相談についての周知期間、確認申請廃止と薬事戦略相談事業の実施の間に空白期間が生じないように十分に留意すべきである。
14	鈴木委員	2. (1)開発初期からのPMDAによる助言・相談制度の創設 2. (2)確認申請のあり方	①治験前に品質、安全性等の確認が必要なものはすべて薬事戦略相談を受けるよう周知を図るべき。 ②治験届の調査は現行法では30日となっているが、仮に支障が生じる場合は、神山委員が以前指摘されたように、調査期間を延長することも将来的に検討すべきではないか。	2. (2)に以下を記載。 ①治験開始に向け治験届が提出された際には支障なく治験実施が認められるよう、治験開始までに必要とされるデータ等について、もれなく薬事戦略相談を活用して事前に確認しておくように周知を図るべきである。治験届の際にデータ等が不足している場合は治験実施が認められないこともあらためて周知すべきである。 ②なお、治験届の調査は30日となっているが、仮に調査に支障が生じるような場合は、行政機関が保有する情報の公開に関する法律を参考に、調査期間延長について条文に加えるなどの検討も必要ではないかとの意見も出された。
15	片倉委員	2. (4)①相談・審査の迅速化・質の向上	国内審査の課題として、保険制度上再生医療製品は「医療機器」か「医薬品」かのどちらかに分類せざるを得ない。今までの確認申請制度の中では、入り口が医療機器であっても、確認申請終了段階では医薬品といわれた事例もある。非臨床データパッケージをそろえることに先立ち、また治験薬製造体制整備に先立ち、医療機器か医薬品かを明確にすることで、承認申請にあたってのデータ取り扱いのリスク回避ができると考えられる。従って、今後検討される相談制度の早期に、どちらのカテゴリに属する品目であるかを明確にするように記載していただきたい。	2. (4)1)に「我が国においても、今後の開発を支援するために、開発初期の段階から分類について相談を受け付ける相談窓口の設置を検討すべきである。」と記載
16	鈴木委員	2. (4)①相談・審査の迅速化・質の向上	FDAでは、再生医療製品についてバイオリジクスか医療機器に分類され、担当のセンターが決まるが、実際の相談や審査の基準は同一であり、医療機器担当のセンターと生物製剤担当のセンターが協力して行っていることを記載すべき。	2. (4)1)に「なお、複数のセンターにまたがる場合は、担当するセンターに他の関係するセンターが協力し、相談、審査にあっている。」と記載
17	大和委員	2. (4)②評価指針の明確化	指針だけでなく、管理等の基準作成も必要であることを明確化すべき。	2. (4)2)の表題を「評価指針・基準等の作成・明確化」に変更。
18	早川委員	2. (4)②評価指針の明確化	指針、基準の運用は、合理的根拠に基づき、ケースバイケースで柔軟に対応すべき	2. (4)2)に「なお、評価指針・基準等の運用にあたっては、その時点での学問の進歩を反映した合理的根拠に基づき、ケースバイケースで柔軟に対応することが必要である。」と記載。
19	森尾委員	2. (5)①希少疾病用医薬品・医療機器(オーファンドラッグ・デバイス)の指定要件の柔軟な運用	開発が促進されるよう、試験研究費への助成等を拡充すべき。	2. (5)1)の表題を「希少疾病用医薬品・医療機器(オーファンドラッグ・デバイス)の指定要件の柔軟な運用等」に変更し、「さらには再生・細胞医療製品は希少疾病等を対象としたものが多いと考えられ、その開発を促進するために、希少疾病用医薬品・医療機器を開発するための試験研究費の助成金の充実などを進めていくべきである。」を追記。
20	森尾委員	2. (6)②関係学会との連携	PMDAのプール委員の追加、専門委員の選考のために、学会と連携して専門家の把握を行うことが重要。	2. (6)2)に「専門家の把握」を追記。

# 検討会の議論の範囲 (1)



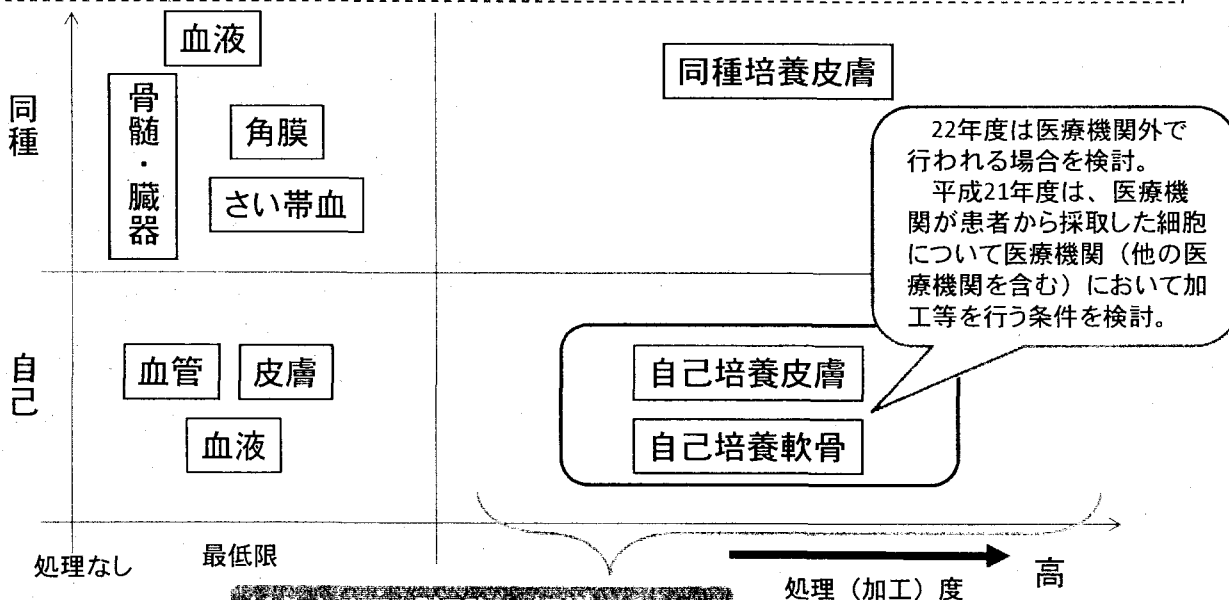
どのような枠組みで達成するか?

※1 臨床研究への未承認品の提供については例外あり。

# 検討会の議論の範囲 (2)

## 平成22年度検討事項

再生医療にふさわしい制度を実現するため、自己細胞と同種細胞の違いや、皮膚・角膜・軟骨・免疫細胞など、用途の違いを踏まえながら、現行の法制度にとらわれることなく、臨床研究から実用化への切れ目無い移行を可能とする最適な制度的枠組みを検討



## 対象とする「細胞・組織の加工」

疾患の治療や組織の修復又は再建を目的として、細胞・組織の人為的な増殖、細胞・組織の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、非細胞・組織成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改変等を施すこと。(H20医薬発第0208003号)

# 各国再生・細胞医療製品に関する主な制度比較

	厚生労働省/PMDA	米国食品医薬品庁 (FDA)	欧州医薬品庁 (EMA)
品目毎の製造販売承認 (自己・他家とも)	○	○	○
治験、臨床研究のGCPへの適合	治験 : ○ その他のもの : ×	原則全ての治験、臨床研究に適用	同左
開発支援制度	△ PMDAによる治験相談 (試験計画等の相談) 臨床研究段階での相談制度なし	○	○

PMDA: 医薬品医療機器総合機構 GCP: 医薬品の臨床試験の実施の基準(日米欧で国際調和済み)

3

## GCP省令、ヒト幹指針、臨床研究指針の主な事項の比較 —GCPは承認申請資料に関する基準のためデータの信頼性確保がより厳密—

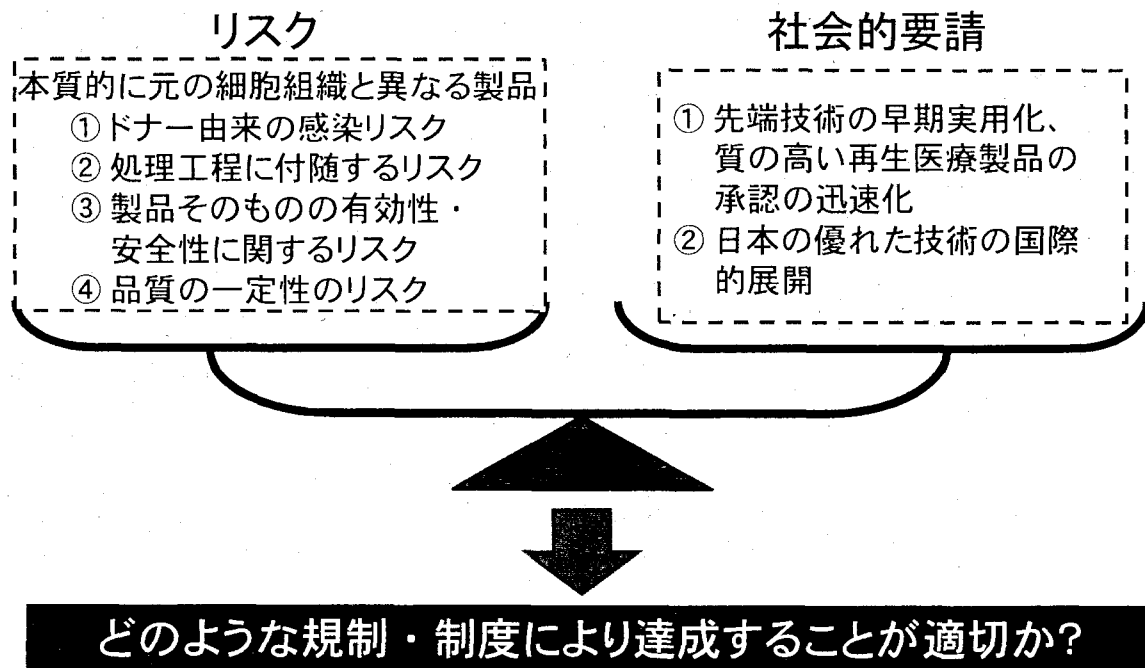
事項	GCP省令	ヒト幹指針	臨床研究指針
倫理委員会*の設置	○	○	○
実施機関内で発生した重篤な有害事象発生時の倫理委員会への報告規定	○	○	○
インフォームドコンセント	○	○	○
監査・モニタリングの義務	○	× 必要に応じて	× 必要に応じて
監査・モニタリングの実施主体	治験依頼者 (医師主導治験の場合は、適切な者を指名)	研究機関の長	研究機関の長
資料(試験データ、倫理委員会、監査・モニタリングの記録等)の保存	・承認日、治験の中止若しくは終了の後3年を経過した日のうち、いずれか遅い日まで保存。	・総括報告書の提出から10年間保存。	・保存期間については、あらかじめ決めておく必要があるが、年限に関する規定無し。

\* 倫理委員会の名称は、省令、指針により、治験審査委員会、倫理審査委員会とされている。

4

## 22年度検討事項について

以下のような再生医療製品に内在するリスクをコントロールしつつ、質の高い再生医療製品を迅速に提供するため、最適な規制制度を現行の法規制にとらわれず検討。



## 論点のたたき台

- 有効性・安全性の評価、管理のあり方について
  - 個別品目の承認審査・市販後安全対策が必要か？
  - 行政が承認審査を行うべきか？
- 質の高い製品を迅速に開発する方策について
  - 開発初期からの助言・相談について  
(例：開発初期からの研究者、ベンチャー企業等へのきめ細やかな助言・相談体制など)
  - 確認申請のあり方 (例：確認申請の必要性の有無、改善策など)
  - 臨床研究・治験促進策 (例：研究者を支援する方策等)
  - 審査の迅速化・質の向上、評価の指針の明確化等  
(例：審査員のトレーニングの在り方、きめ細やかな相談を行うための相談・審査体制整備、必要なガイドラインの迅速な整備等)
  - その他必要な事項 (例：海外規制当局・学会等との情報交換等)

これまでの開催経過と今後の予定について

平成 22 年

- 4 月 20 日 第 7 回検討会  
検討範囲の議論、海外調査報告 等
- 6 月 24 日 第 8 回検討会  
関係者(検討会委員他)からのヒアリング 等
- 8 月 25 日 第 9 回検討会  
関係者(海外規制当局)からのヒアリング 等
- 10 月 19 日 第 10 回検討会  
関係者(オブザーバー他)からのヒアリング 等
- 12 月 20 日 第 11 回検討会  
報告書骨子案を提示

平成 23 年

- 2 月 18 日 第 12 回検討会  
報告書原案を提示
- 3 月 14 日 第 13 回検討会  
結論